

3085/85

31054

71

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ÚJ PIPERAZINIL-ALKILTIO-PIRIMIDIN-SZÁRMAZÉKOK, ILYEN HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS A HATÓANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 1995. 10. 31.

K I V O N A T

A találmány tárgya a központi idegrendszerre ható (I) általános képletű piperazinil-alkiltio-pirimidin-származék vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója, ahol

R¹ és R³ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenset hordozó fenilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy benzil-oxi-csoport lehetnek,

R² jelentése hidrogénatom, cianocsoport, furil-metil-csoport, (5-7 szénatomos cikloalkil)-metil-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenset hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport, benzil-oxi-csoport vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport lehetnek,

- R^4 jelentése hidrogénatom, vagy
- R^3 és R^4 jelentése együttesen oxigénatom,
- R^5 jelentése hidrogénatom vagy
- R^4 és R^5 együttesen vegyértékkötést képez,
- R^6 jelentése halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy trifluor-metil-csoport,
- m értéke 0 vagy 1,
- n értéke 2 vagy 3,
- p értéke 2-11 közötti egész szám és
- k értéke 0, 1, 2 vagy 3.

5009/95
**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

1995 OKT 31.

ELŐSSZÓCI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

**ÚJ PIPERAZINIL-ALKILTIO-PIRIMIDIN-SZÁRMAZÉKOK, ILYEN
HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS
ELJÁRÁS A HATÓANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

Feltalálók:

Jakóczi Iván	16 %	Monor
dr.Bózsing Dániel	11 %	Budapest
dr.Rátné Simonek Ildikó	10,5 %	Budapest
Gacsályi István	10 %	Budapest
Szénási Gábor	8,5 %	Budapest
Schmidt Éva	7,5 %	Budapest
Miklósné dr.Kovács Anikó	6 %	Budapest
dr.Bilkei Gorzó András	5 %	Budapest
Dr.Blaskó Gábor	5 %	Budapest
dr.Gyertyán István	5 %	Budapest
Németh Gábor	5 %	Budapest
Dr.Simig Gyula	5 %	Budapest
dr.Tihanyi Károly	3 %	Budapest
dr.Egyed András	2,5 %	Budapest

A bejelentés napja: 1995. 10. 31.

A találmány új piperazinil-alkiltio-pirimidin-származékokra, ilyen hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítményekre és a hatóanyagok előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

Közelebbről, a találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik képezik, ahol a képletben

R^1 és R^3 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozó fenilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy benzil-oxi-csoport lehetnek,

R^2 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, furil-metil-csoport, (5-7 szénatomos cikloalkil)-metil-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport, benzil-oxi-csoport vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport lehetnek,

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy

R^3 és R^4 jelentése együttesen oxigénatom,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy

R^4 és R^5 együttesen vegyértékkötést képez,

R^6 jelentése halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport,

m értéke 0 vagy 1,

- n értéke 2 vagy 3,
p értéke 2-11 közötti egész szám és
k értéke 0, 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű piperazinil-alkiltio-pirimidin-származékok elsősorban a központi idegrendszer kóros elváltozásai következtében kialakuló betegségek kezelésére használhatók fel.

A vizeletürítés zavarainak gyógyítására használt, piperazin-gyűrűvel kapcsolt pirimidin származékokat ír le a J 3 090 027 sz. japán szabadalmi bejelentés. Ugyancsak hasonló típusú uracil vegyületeket ismertet az 1 942 405 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás. Az ismert uracil vegyületek egyike urapidil néven, mint vérnyomáscsökkentő gyógyszer van forgalomban. Ezekben a vegyületekben azonban a két, heteroatomot tartalmazó gyűrű alkil-amino-csoporton keresztül kapcsolódik össze. Szedatív és hipotenzív hatású, alkoxicsoponton keresztül piperazinnal kapcsolódó pirimidin vegyületeket ismertet a 756 127 sz. belga szabadalmi leírás.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a nitrogénatomokat tartalmazó heterogyűrűk az ismert vegyületeknél nem alkalmazott alkil-tiocsoporton keresztül kapcsolódnak össze, kiemelkedő biológiai hatással rendelkeznek, a szerotonerg rendszerre hatnak.

A leírásban 1-4 szénatomos alkilcsoporton metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, szek.-butyl-, terciér-butyl- vagy izobutylcsoportot értünk. Előnyösen az 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentése metilcsoport.

1-4 szénatomos alkanoilcsoporton formil-, acetyl-, n-propanoil-, n-butanoil-csoportot, stb., előnyösen acetyl-csoportot értünk.

A halogénatom általában fluor-, klór- vagy brómatom, előnyösen klóratom vagy fluoratom.

Az 1-4 szénatomos alkoxycsoport elsősorban metoxi-, etoxi-, n-propoxi- vagy n-butoxi-csoport, előnyösen metoxycsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóin a vegyületek gyógyászatilag elfogadható szervesetlen vagy szerves savakkal alkotott savaddíciós sóit értjük. Előnyös savaddíciós sók a hidrogén-halogenidek, például hidrokloridok vagy hidrobromidok, karbonátok, hidrogén-karbonátok, szulfátok, foszfátok, acetátok, fumarátok, maleátok, citrátok és aszkorbinátok.

A találmány szerinti vegyületek egy előnyös alcsoportját azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik képezik, ahol

R^1 és R^3 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, metilcsoport, aminocsoport, acetyl-amino-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenszt hordozó fenilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül klóratom, metoxycsoport, dimetil-amino-csoport vagy benzil-oxi-csoport lehetnek,

R^2 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, furil-metil-csoport, ciklohexil-metil-csoport, etoxi-karbonil-csoport, hidroxil-etil-

-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenszt hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport, klóratom, fluoratom, metoxicssoport, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport, benzil-oxi-csoport vagy dimetil-amino-csoport lehetnek,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy

R³ és R⁴ jelentése együttesen oxigénatom,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy

R⁴ és R⁵ együttesen vegyértékkötést képez,

R⁶ jelentése klóratom, fluoratom, cianocsoport, nitrocsoport, metilcsoport, metoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport,

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 2 vagy 3,

p értéke 2 vagy 11 és

k értéke 0, 1, 2 vagy 3.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag alkalmas savaddiciós sóik, ahol

R¹ és R³ jelentése aminocsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy adott esetben 1-3 szubsztituenszt hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül fluoratom, klóratom, metoxicssoport vagy dimetil-amino-csoport lehetnek,

R⁴ és R⁵ együttesen vegyértékkötést képez,

R⁶ jelentése fluoratom, klóratom, nitrocsoport, cianocsoport, metilcsoport, metoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport,

k	értéke 1,
m	értéke 1,
n	értéke 2 és
p	értéke 2.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű 2-merkaptó-pirimidint, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, vagy alkálifémsójt egy (III) általános képletű halogén-alkil-piperazin-származékkal, ahol R^6 , m, n, p és k jelentése a fenti, Hlg jelentése klór- vagy brómatom, vagy savaddíciós sójával reagáltatunk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk vagy savaddíciós sójából felszabadítjuk.

A találmány szerinti eljárást a reaktánsok szempontjából közömbös szerves oldószerben vagy oldószerkeverékben folytathatjuk le. Így alkalmazhatunk alifás alkoholokat, például metil-alkoholt, etil-alkoholt, i-propil-alkoholt, dialkil-amidokat, előnyösen dimetil-formamidot, dialkil-szulfoxidokat, előnyösen dimetil-szulfoxidot, ill. ezek elegyeit. Különösen előnyösen metil-alkoholos közegben, dimetil-formamidban vagy metil-alkohol és dimetil-formamid elegyében dolgozhatunk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját savmegkötőszer jelenlétében vitelezhetjük ki. E célra előnyösen alkálifém-karbonátokat, például nátrium-karbonátot, alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot, alkálifém-hidroxidokat, például nátrium- vagy kálium-hidroxidot, alkáliföldfém-hidroxidokat, például kalcium-hidroxidot vagy tercier-aminokat, például piridint, trietil-amint vagy

egyéb trialkil-aminokat alkalmazhatunk. Előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát töltheti be a savmegkötő szer szerepét.

A reakció meggyorsítására adott esetben katalizátort alkalmazhatunk. Katalizátorként elsősorban alkálifém-halogenideket vagy alkáliföldfém-halogenideket (pl. kálium-jodidot, kálium-fluoridot, nátrium-bromidot vagy kalcium-kloridot) használunk. Előnyösen kálium-jodid katalizátor jelenlétében hajtjuk végre a reakciót.

A reakciót a kiindulási anyagok reakciókészségétől függően szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten folytatjuk le, előnyösen 60 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A reakcióidő a kiindulási anyagok reakciókészségétől és az alkalmazott hőmérséklettől függően 1-10 óra.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat ekvimoláris mennyiségben alkalmazhatjuk, vagy a (III) általános képletű halogén származékból legfeljebb 10 % felesleget adhatunk a reakcióelegyhez. A savmegkötő szert ekvimoláris mennyiségben vagy 10 % feleslegben vesszük.

A katalizátort 0,1-0,2 mól mennyiségben alkalmazzuk, előnyösen 0,1 mól katalizátor jelenlétében hajtjuk végre a reakciót.

A reakcióelegy feldolgozása önmagában ismert módon történik. A termék elkülönítését előnyösen úgy végezzük, hogy az oldatot a kívált szervesetlen sóktól szűréssel elválasztjuk, majd a szűrletet vákuumban ledesztilláljuk, és

a maradékot vízzel vagy szerves oldószerrel kristályosítjuk, vagy pedig a kivált terméket és szervesen sókat egyszerre szűrjük ki a reakcióelegyből, majd vizes mosással a szervesen sókat eltávolítjuk, de eljárhatunk úgy is, hogy a kivált szervesen sóktól a reakcióelegy vízreöntésével, majd a kivált termék kiszűrésével szabadulunk meg. A terméket kívánt esetben ismert tisztítási műveletekkel, így átkristályosítással vagy kromatográfiás szétválasztással tisztítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket a korábban említett gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sók formájában is elkülöníthetjük, vagy a bázisként kapott (I) általános képletű vegyületeket egy következő lépésben alakítjuk savaddíciós sóvá, oly módon, hogy valamely közömbös oldószerben a megfelelő savval reagáltatjuk. Ezekből a bázis ismételt felszabadítható, majd adott esetben másik sóformára alakítható.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek nagy része az irodalomból ismert, vagy a kereskedelmi forgalomban beszerezhető. Előállításuk például módosított Traube-szintézissel [W. Traube, Ann. 331, 64 (1904)], vagy a José és munkatársai módszerével [Heterocycles, 1982, 19 (2), 305-311] történhet. Azok a (II) általános képletű vegyületek azonban, melyekben R¹ jelentése aminocsoport, R² jelentése nitrilcsoport, R³ jelentése 4-bróm-fenil-, 2- vagy 4-klór-fenil-, 2- vagy 4-metoxi-fenil-, 4-dimetil-amino-fenil-, 4-benzil-oxi-3-metoxi-fenil- vagy 3,4,5-trimetoxi-fenil-csoport, R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom, valamint azok a (II) általános képletű vegyületek, ahol R¹ és R³ jelentése aminocsoport, R² jelentése 2-furil-metil-, ciklohexil-metil-, benzil-, vagy mono-, di- illetve triszubsztituált benzilcsoport, R⁴ és R⁵ jelentése együttesen vegyértékkötés, az irodalomban nem szereplő új

vegyületek. Előállításuk az ismert vegyületeknél megadott módszerekkel történik [például 465 323 sz. európai szabadalmi bejelentés].

A (III) általános képletű halogén-vegyületek egy része az irodalomból szintén ismert. Előállításuk pl. a C. B. Pollard és munkatársai [J. Org. Chem. 24, 764-767 (1959)] vagy Sidney D. Ross és munkatársai [J. Am. Chem. Soc. 85 (24), 3999-4003 (1963)] által leírt módszerrel történhet. Azok a (III) általános képletű kiindulási vegyületek, ahol R^6 jelentése 2-nitro-, 3-klór-, 3-nitril-, 3-trifluor-metil-, 4-metoxi- vagy 4-metil-csoport, m értéke 1, n értéke 2 vagy 3, p értéke 2 és Hlg jelentése klór- vagy brómatom, illetve egy másik esetben R^6 jelentése 2,6-dinitro-4-trifluor-metil- vagy 2-nitro-4-trifluor-metil-csoport, m értéke 0, n értéke 2 vagy 3, p értéke 2 és Hlg jelentése klór- vagy brómatom, az irodalomból nem ismert új vegyületek, de előállításuk az ismert vegyületeknél megadott módszerekkel történt.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyógyászatban értékesíthető biológiai aktivitással rendelkeznek.

Vizsgálataink szerint a vegyületek erősen kötődnek különböző szerotonin receptor altípushoz, valamint gátolják a szerotoninnal kiváltott kontrakciókat izolált patkánygyomor-fundus teszten és nyúl aorta teszten.

5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorkötés vizsgálata

Az 5-HT_{2A} és az 5-HT_{2C} receptorkötések mérése Leysen és munkatársai [Mol. Pharmacol, 21, 301 (1981)] illetve Pazos és munkatársai

[Eur.J.Pharmacol., 106, 539 (1985)] módszere szerint történik. Az előbbi patkányagy frontális kéreg membránpreparátumon, triciált ketanserin (60-90 Ci/mmol) ligand segítségével, az utóbbit sertés choroid plexusból készült preparátumon, triciált mesulergin (70-85 Ci/mmol) liganddal mérjük. [A ketanserin kémiai neve 3-[2-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil]-etil]-2,4-(1H,3H)-kinazolin-dion, a mesulergin N'-[(8)-1,6-dimetil-ergolin-8-il]-N,N-dimetil-szulfamid.] Az 5-HT_{2A} kötés esetén a nem specifikus kötés meghatározása 10 μ M cyproheptadine, [4-(5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-metil-piperidin] míg az 5-HT_{2C} kötésnél 1 μ M mianserin [1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metil-dibenzo[c,f]pirazino[1,2-a]azepin] jelenlétében történik. Az inkubációs végtérfogat 250, ill. 1000 μ l. Mintáinkat mindkét esetben 37 °C-on inkubáljuk 15, valamint 30 percig. A reakció leállítása 9 ml jéghideg 50 mM-os trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid 7,7 pH értékű pufferoldatának hozzáadásával és gyors vákuum-szűréssel történik. A szűrést Whatman GF/B üvegszálas szűrőpapíron végezzük, melyet felhasználás előtt 2-3 órára 0,05 %-os polietilén-imin-oldatba áztatunk. A szűrőkorongok radioaktivitását folyadékszintillációs spektrométerrel mérjük.

A kapott eredményeket az I. táblázat tartalmazza.

I. táblázat

A vizsgált vegyületek hatása az 5-HT_{2C} és 5-HT_{2A} receptorokra

Vegyület (példa száma)	Receptorkötés gátlása	
	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}
	K _i nmól/liter	
3	> 100	58
5	67	16
12	47	> 100
13	12	20
14	> 100	78
19	> 100	48
20	> 100	203
21	39	> 100
23	> 100	20
25	> 100	20
26	45	48
28	50	> 100
31	21	> 100
34	> 100	71
35	69	> 100
39	27	nt.
45	25	27
47	33	> 100
57	42	> 100
67	8,6	4,6

I. táblázat (folytatás)

Vegyület (példa száma)	Receptorkötés gátlása	
	5-HT _{2C} K nmól/liter	5-HT _{2A} K nmól/liter
68	> 100	21
69	26	38
72	20	24

nt = nem teszteltük

Az I. táblázatból látható, hogy az (I) általános képletű vegyületek számottevő affinitással rendelkeznek a szerotonin 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorokhoz.

Szerotoninnal [3-(2-amino-etil)-1H-indol-5-ol] kiváltott kontrakciók gátlása izolált patkánygyomor-fundus preparátumon

A kísérleteket Wistar törzsből származó 350-400 g tömegű hím patkányokon végezzük, melyeket a kísérlet előtt 48 órán keresztül éheztetünk. A vizsgálatokat dekapitálással megölt, elvéreztetett patkányokból kivett gyomorfundus csíkon végezzük. Az eredeti, Vane által leírt módszer [J. Pharmac. Chemother., 12, 344 (1957)] módosított változatát használjuk, melynek során a nagygörbület mentén, azzal párhuzamosan vágott szövetcsíkot (3mm széles, 2-3,0 cm hosszú) készítünk. Tyrode-oldatban (NaCl 136,9 mM, KCl 2,7 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1,0 mM, NaHCO₃ 11,9 mM, glükóz 5,6 mM, NaH₂PO₄ 0,4 mM) 37 °C-on 1 óráig inkubáljuk a szerveket 0,5 g előfeszítéssel, 6 ml térfogatú szervfürdőben. Az

inkubációs idő alatt a preparátumokat 20 percenként Tyrode-oldattal mossuk át. A szövetpreparátum oxigénellátását karbogén gáz átbuborékolatásával biztosítjuk. Az összehúzódásokat izometriásan HSE strain gauge fej segítségével (K 30) mérjük és Graptech Mark VII (3101 típusú) négycsatornás poligráfon regisztráljuk.

A kísérlet menete a következő:

- háromszor egymás után, 30 perces időközönként az 5-HT 10^{-7} M-os dózisával kontrakciót váltunk ki (K1, K2, K3);
- amennyiben a K2, K3 válaszok közötti eltérés a 10 %-ot nem haladja meg, a vizsgálandó vegyület küszöbdózisát adjuk a szervfürdőbe, és ennek jelenlétében vizsgáljuk az 6HT választ (T1);
- az antagonistá vegyület hatását növekvő dózissorrendben, öt különböző koncentrációban (T2, T3, T4, T5, T6) vizsgáljuk úgy, hogy a két első dózis vizsgálatát követően a kontroll szerotonin-válasz kiválthatóságát ellenőrizzük minden egyes tesztvegyület dózis vizsgálatát követően.

Az eredmények értékelése

A vegyület növekvő koncentrációinak 5HT választ gátló hatásaiból IC_{50} értéket határozunk meg nem lineáris regresszió számítás segítségével.

A vizsgált vegyületek gátolták az 5-HT-vel kiváltott koncentrációkat izolált patkány fundus preparátumon. Az eredményeket a II. táblázatban közöljük.

II. táblázat

5HT-vel kiváltott kontrakció gátlása izolált patkánygyomor-fundus preparátumon

Vegyület (példa száma)	Gátlás IC ₅₀ (μmól/l)
57	0,89
20	9,0

5-HT₂ receptor antagonistá hatás vizsgálata nyúl mellkasi aorta csíkon

2,0-2,5 kg súlyú, hím, újlándi fehér nyulat tarkónütéssel megölünk, majd elvéreztetjük. Az aortaív utáni 30 mm hosszú spirális alakú mellkasi aorta darabot kimentesszük, majd Krebs-oldatba helyezzük. (A Krebs-oldat összetétele: 118 mM nátrium-klorid, 4,6 mM kálium-klorid, 25 mM nátrium-hidrogén-karbonát, 10,5 mM glukóz, 1 mM kristályos magnézium-szulfát, 1 mM kálium-dihidrogén-foszfát és 2,6 mM kalcium-klorid.) A szövetet a zsír és kötőszövettől megtisztítjuk és helikális csavar mentén 3 mm széles csíkokra vágjuk. Egy állatból 4 preparátumot készítünk, amelyek mintegy 30 mm hosszúságúak. A szöveteket 1 g erővel feszítjük elő, 37 °C-on egy és fél órán keresztül inkubáljuk. A szövetek oxigenizálását karbogén gázzal való átbuborékolatással biztosítjuk.

A kontrakciókat izometriásan, Hugo Sachs gyártmányú, K-30-as típusú transducer segítségével mérjük és Multicorder 4 csatornás poligráfon regisztráljuk. Az inkubációs idő utolsó 40 percében mono-amino-oxidáz

(MAO) gátlóval (tranylcypamin 10^{-7} M/l) kezeljük a preparátumokat. [A tranylcypamin kémiai neve ($\pm$)-transz-2-fenil-ciklopropil-amin.]

A tesztvegyületek esetleges alfa receptorhoz történő kötődését antagonistával (fenoxibenzamin, kémiai neve: N-(2-klór-etil)-N-(1-metil-2-fenoxi-etil)-benzil-amin 0^{-8} M/l) gátoljuk meg [Clancy és munkatársai, J.Pharm. Exp. Ther., 233, 761 (1985)]. Az 5-HT antagonista hatás vizsgálatát a 90. percben kezdjük meg. Az 5-HT két, egymás után felvett szubmaximális (10^{-6} M/l) dóziséval kiváltott hatásának tesztelésével a szerotoninra adott válasz stabilitásáról, jó reprodukálhatóságáról győződünk meg. A két hatás között maximálisan $\pm 10\%$ eltérés fogadható el. A két kontroll válasz között 40 perces mosási és várakozási időt hagyunk. Ennek végére az eredeti alaptónus helyreáll. A második kontroll válasz tesztelése utáni mosási idő 30. percében juttatjuk a tesztvegyület meghatározott koncentrációját a szervfürdőbe. 10 perces várakozás után vesszük fel a szerotonin választ. Így az egyes szerotoninnal kiváltott válaszok tesztelése között 40 perc idő telik el.

Egy preparátumon egy kísérletben ugyanazon vegyület két, különböző dózisának hatását teszteljük. A különböző tesztvegyület dózisok vizsgálata között ellenőrizzük a kontroll 5-HT válasz kiválthatóságát. Csak az eredeti kontroll 5-HT válasz visszatérésekor teszteljük a következő tesztdózist ($\pm 10\%$ kontrakciós nagyság eltérésen belül).

A vizsgált vegyület növekvő koncentrációinak 5HT választ gátló hatásaiból IC_{50} értéket határozunk meg nem lineáris regresszió számítás segítségével. A kapott eredményeket a III. táblázatban adjuk meg.

III. táblázat

5-HT-vel kiváltott kontrakciók gátlása nyúl aorta preparátumon

Vegyület (példa száma)	Gátlás IC ₅₀ (μmól/l)
5	0,25
13	0,12
14	6,0
20	1,5
23	0,67
25	0,28
26	0,26
31	0,73
39	0,3
45	0,43
53	0,47
56	0,9
67	0,039
68	0,78
69	0,096
72	0,084

A III. táblázatban látható eredmények alapján elmondható, hogy a vizsgált vegyületek hatékonyan gátolják a szerotoninnal kiváltott kontrakciókat nyúl aorta preparátumon.

A fenti vizsgálati eredmények alapján az új (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók különböző, elsősorban a központi idegrendszer kóros elváltozásai következtében kialakuló megbetegedések kezelésére.

A vizsgált vegyületek alapvetően a szerotonin 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptor altípusokon mutattak számottevő aktivitást. Ezek a receptorok a központi idegrendszerben a nemzetközi kutatások szerint a szorongásos kórképek, a skizofrénia és migrén patomechanizmusában játszanak alapvető szerepet. Az 5-HT_{2C} receptor agonista m-klór-fenil-piperazin [Conn és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4086 (1986)] szorongást vált ki mind patkányon [Kennett és munkatársai, Eur. J. Pharmacol., 164, 445 (1989)], mind pedig emberen [Kahn és Weltzer, Biol. Psychiat., 30, 1139 (1991)]. A patkányon elvégzett kísérletek alapján ez a szorongáskeltő hatás az 5-HT_{2C} (korábban 5-HT_{1C} receptor) aktiválásával magyarázható [Kennett és munkatársai]. Az 5-HT_{2C/2A} antagonisták szorongásoldónak mutatkoztak állatkísérletekben [Kennett., Psychopharmacol., 107, p.379 (1992)].

Az 5-HT_{2A/2C} antagonistá ritanserin [6-[2-[4-[bisz(4-fluor-fenil)-metilén]-1-piperidinil]-etil]-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-on] hatékonyan bizonyult humán vizsgálatokban szorongásos kórképek kezelésében [Ceulemans és munkatársai, Pharmacopsychiat., 18,303 (1985)]. A neuroleptikus indikáció jogos feltételezését bizonyítja az, hogy a terápiában széles körben alkalmazott clozapine [8-klór-11-[4-metil-1-piperazinil]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin] terápiás hatásában is az 5-HT_{2A} receptor antagonistá hatásának alapvető szerepet tulajdonítanak [Meltzer., J. Clin. Psychiatry, 55 Suppl. B, 47 (1994)].

A migrén profilaktikus kezelésében való eredményes alkalmazhatóság valószínűségét az 5-HT_{2C} illetve 5-HT_{2A} receptoriális hatás [Sleight és munkatársai munkája a "Serotonin receptor subtypes: Basic and Clinical Aspects", Wiley-Liss, Inc., 1991 könyv 211. oldalán, szerkesztő: Peroutka, S.J.] mellett a fundus teszten mutatott aktivitás (II. táblázat) is alátámasztja [Kalkaman, Life Sci., 54 (10), 641 (1994)].

A találmány szerinti vegyület alkalmazhatósága a fenti, elsősorban központi idegrendszeri kórképeken kívül az ischémiás szívbetegségben is sikeres lehet. A nyúl aorta preparátumon kapott eredmények valószínűsítik, hogy a vegyületek rendelkezhetnek 5-HT₂ antagonistá hatással a szívereken. Az 5-HT₂ receptorok szerepet játszhatnak az ischémiás szívbetegségek kialakulásában. Az 5-HT₂ antagonisták javítják a szív regenerációját és kontraktilitását ischémia után [Grover és munkatársai, J. Cardiovasc. Pharmacol., 22, 664 (1993)].

A szerotonin receptorok "közreműködését" feltételezik továbbá a táplálékfelvétel szabályozásában, a depressziós kórképekben, az alkohol és drogfüggőség kialakulásában, a testhőmérséklet szabályozásában, egyes gasztroenterológiai és keringési megbetegedésben, valamint a fájdalom keletkezésében is [Sleight és munkatársai fenti munkája; Kennett, Drugs, 125 (1993)].

A fenti vizsgálati eredmények alapján az új (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználhatók gyógyászati készítmények hatóanyagaként. A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag alkalmas

savaddíciós sója terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazzák egy vagy több szokásos vivőanyag mellett.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények perorális, parenterális vagy rektális beadásra vagy helyi kezelésre alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmények lehetnek.

A perorálisan beadható szilárd gyógyászati készítmények lehetnek porok, kapszulák, tabletták, filmbevonatú tabletták, mikrokapszulák stb., és vivőanyagként tartalmazhatnak kötőanyagokat, például zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t stb.; töltőanyagokat, például laktózt, glukózt, keményítőt, kalcium-foszfátot stb.; tablettázási segédanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot, poli(etilén-glikol)-t, szilícium-dioxidot stb.; nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot stb.

A perorálisan beadható folyékony gyógyászati készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, amelyek vivőanyagként például szuszpendálószer, így zselatint, karboxi-metil-cellulózt stb.; emulgeálószer, így szorbitán-monooleátot stb.; oldószer, így vizet, olajokat, glicerint, propilén-glikolt, etanolt; tartósítószereket, így p-hidroxibenzoésav-metil-észtert stb. tartalmaznak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag steril oldatából állnak.

A fentebb példaként megemlített és az egyéb adagolási formák önmagukban ismertek, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában 0,1-95,0 tömeg % mennyiségben tartalmazzák az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját. Jellemző napi dózis felnőtt betegek számára 0,1-20 mg (I) általános képletű vegyület vagy savaddíciós sója, amely egy vagy több részletben adható be. A tényleges dózis számos tényezőtől függ, és az orvos állapítja meg.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket az (I) általános képletű vegyületből vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sójából álló hatóanyag és a vivőanyag(ok) összekeverésével, és a kapott keverék önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé való alakításával állítjuk elő. Az alkalmazható módszerek a szakirodalomból, például a fentebb említett kézikönyvből [Remington's Pharmaceutical Sciences] ismertek.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

A (I) általános képletű vegyületek általános előállítási módja:

0,05 mól (II) általános képletű merkaptó-pirimidint, vagy alkálifém sóját, 6,9 g (0,05 mól) kálium-karbonátot és 0,83 g (0,005 mól kálium-jodidot 300 ml oldószerben 15 percig szobahőmérsékleten keverünk, majd hozzáadunk 0,05 mól (III) általános képletű halogén vegyületet vagy annak savaddíciós sóját. Metil- vagy etil-alkohol oldószer esetén reflux hőmérsékleten, dimetil-formamid oldószer esetén pedig 65-70 °C-on a példákban megadott ideig reagáltatjuk a reaktánsokat. A reakcióidő letelte után az elegyet az alábbi módszerek valamelyikével feldolgozzuk: A módszer: az oldatot a kívált szervetlen sóktól szűréssel elválasztjuk, majd a

szűrletet vákuumban bepároljuk, B módszer: a kivált terméket és szervesetlen sókat egyszerre szűrjük ki a reakcióelegyből, majd vizes mosással a szervesetlen sókat eltávolítjuk, C módszer: a kivált szervesetlen sóktól a reakcióelegy 300 ml térfogatú vízreöntésével szabadulunk meg, majd a kivált terméket szűrjük. A kapott terméket a példákban leírt módon tisztítjuk.

A fenti módon a következő (I) általános képletű vegyületeket állítottuk elő:

1. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: Flash kromatográfia. Eluens: kloroform/metil-alkohol = 99:1.

Reakció termelése: 4 g (23 %).

Olvadáspont: olaj.

Elemanalízis: $C_{17}H_{21}ClN_4S$ (348,90) képlet alapján

számított: C 58,53 %, H 6,07 %, Cl 10,16 %, N 16,06 %, S 9,18 %;

mért: C 58,13 %, H 6,25 %, Cl 9,97 %, N 15,73 %, S 8,98 %.

2. példa

2-[2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio]-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 11,2 g (65 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás víz/etil-alkohol elegyből.

Olvadáspont: 167-169 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{42}N_6S$ (344,485) képlet alapján

számított: C 59,27 %, H 7,02 %, N 24,40 %, S 9,31 %;

mért: C 58,78 %, H 6,85 %, N 24,20 %, S 9,31 %.

3. példa

2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 8,2 g (45 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 179-182 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{23}FN_6S$ (362,475) képlet alapján

számított: C 56,25 %, H 6,32 %, N 23,19 %, S 8,93 %;

mért: C 56,33 %, H 6,40 %, N 23,19 %, S 8,84 %.

4. példa

2-{2-[4-(4-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 17,5 g (92 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás metil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 192-194 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{23}ClN_6S$ (378,930) képlet alapján

számított: C 53,89 %, H 6,12 %, Cl 9,36 %, N 22,18 %, S 8,46 %;

mért: C 53,45 %, H 6,25 %, Cl 9,26 %, N 22,35 %, S 8,59 %.

5. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 9,5 g (50 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás víz/etil-alkohol elegyből.

Olvadáspont: 150-153 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{23}ClN_6S$ (378,930) képlet alapján

számított: C 53,89 %, H 6,12 %, Cl 9,36 %, N 22,18 %, S 8,46 %;

mért: C 53,45 %, H 6,25 %, Cl 9,50 %, N 22,18 %, S 8,41 %.

6. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 17,5 g (90 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás metil-alkoholból.

Olvadáspont: 218-219 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{23}N_7O_2S$ (389,483) képlet alapján
számított: C 52,43 %, H 5,95 %, N 25,17 %, S 8,23 %;
mért: C 52,10 %, H 6,17 %, N 24,54 %, S 8,04 %.

7. példa

2-{2-[4-(2-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 8,6 g (44 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás víz/etil-alkohol elegyből.

Olvadáspont: 165-169 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{23}N_7O_2S$ (389,483) képlet alapján
számított: C 52,43 %, H 5,95 %, N 25,17 %, S 8,23 %;
mért: C 52,19 %, H 5,94 %, N 24,33 %, S 8,07 %.

8. példa

2-{3-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-propil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 6,5 g (32 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás víz/dimetil-formamid elegyből.

Olvadáspont: 186-188 °C.

Elemanalízis: $C_{18}H_{25}N_7O_2S$ (403,510) képlet alapján
számított: C 53,38 %, H 6,25 %, N 24,30 %, S 7,95 %;
mért: C 54,01 %, H 6,26 %, N 23,62 %, S 7,72 %.

9. példa

2-{2-[4-(2,4-dinitro-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: C módszer.

Reakció termelése: 17,2 g (82 %).

Tisztítás módja: digerálás vízzel, acetonnal, majd kloroformmal.

Olvadáspont: 235-237 °C.

Elemanalízis: $C_{16}H_{20}N_8O_4S$ (420,453) képlet alapján

számított: C 45,71 %, H 4,79 %, N 26,65 %, S 7,63 %;

mért: C 45,75 %, H 4,59 %, N 27,71 %, S 7,29 %.

10. példa

2-{2-[4-(4-trifluor-metil-2,6-dinitro-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: C módszer.

Reakció termelése: 20,3 g (83 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkoholból.

Olvadáspont: 195-196 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{19}F_3N_8O_4S$ (488,451) képlet alapján

számított: C 41,80 %, H 3,93 %, F 11,67 %, N 22,94 %, S 6,56 %;

mért: C 41,08 %, H 4,10 %, F 11,37 %, N 22,53 %, S 6,76 %.

11. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-furil-metil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 14 g (50 %).

Tisztítás módja: oszlopkromatográfia Kieselgel 60/aceton, majd etil-
alkoholos átkristályosítás.

Olvadáspont: 157-159 °C.

Elemanalízis: $C_{22}H_{27}N_7O_3S$ (469,6) képlet alapján

számított: C 56,27 %, H 5,80 %, N 20,88 %, S 6,83 %;

mért: C 54,26 %, H 5,81 %, N 20,18 %, S 6,69 %.

12. példa

2-{2-[4-(3-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-benzil-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 12,6 g (54 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 143-145 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{32}N_6OS$ (464,637) képlet alapján

számított: C 64,49 %, H 7,14 %, N 18,05 %, S 6,89 %;

mért: C 64,67 %, H 6,98 %, N 17,84 %, S 6,95 %.

13. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-benzil-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 14,5 g (62 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 177-180 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{29}ClN_6S$ (469,056) képlet alapján

számított: C 61,46 %, H 6,23 %, Cl 7,55 %, N 17,92 %, S 6,83 %;

mért: C 60,85 %, H 6,20 %, Cl 7,54 %, N 17,46 %, S 6,56 %.

14. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-benzil-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 17,5 g (73 %).

Olvadáspont: 188-191 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{29}N_7O_2S$ (479,608) képlet alapján

számított: C 60,10 %, H 6,10 %, N 20,44 %, S 6,68 %;

mért: C 59,25 %, H 6,10 %, N 19,92 %, S 6,43 %.

15. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-benzil-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 20,6 g (82 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 179-180 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{29}F_3N_6S$ (502,609) képlet alapján

számított: C 59,62 %, H 6,00 %, N 16,69 %, S 6,37 %;

mért: C 59,72 %, H 5,57 %, N 17,01 %, S 6,23 %.

16. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-benzil-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 13 g (45 %).

Tisztítás módja: oszlopkromatográfia Kieselgel 60/etilacetát.

Olvadáspont: 159-163 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{25}F_3N_8O_4S$ (578,577) képlet alapján

számított: C 49,82 %, H 4,36 %, N 19,37 %, S 5,54 % F 9,85 %;

mért: C 49,36 %, H 4,33 %, N 18,54 %, S 5,76 % F 9,85 %.

17. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(ciklohexil-metil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 9,7 g (40 %).

Tisztítás módja: oszlopkromatográfia Kieselgel 60/aceton, majd etil-alkoholos átkristályosítás.

Olvadáspont: 160-162 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{35}N_7O_2S$ (485,656) képlet alapján
számított: C 59,36 %, H 7,26 %, N 20,19 %, S 6,60 %;
mért: C 59,65 %, H 7,20 %, N 19,90 %, S 6,57 %.

18. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(ciklohexil-metil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: C módszer.

Reakció termelése: 11,1 g (38 %).

Tisztítás módja: oszlopkromatográfia Kieselgel 60/etilacetát.

Olvadáspont: 176-178 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{31}F_3N_8O_4S$ (584,625) képlet alapján
számított: C 49,31 %, H 5,34 %, N 19,17 %, S 5,48 % F 9,75 %;
mért: C 48,80 %, H 5,28 %, N 18,80 %, S 5,60 % F 10,19 %.

19. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-hidroxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 9,9 g (40 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform:metanol = 8:2.

Olvadáspont: 195-199 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{29}N_7O_3S$ (495,608) képlet alapján

számított: C 58,16 %, H 5,90 %, N 19,78 %, S 6,47 %;

mért: C 60,26 %, H 6,08 %, N 19,97 %, S 6,55 %.

20. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-fluor-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 5,5 g (47 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 201-203 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}FN_7O_2S$ (497,599) képlet alapján

számított: C 57,93 %, H 5,67 %, N 19,70 %, S 6,44 %;

mért: C 57,53 %, H 5,66 %, N 19,55 %, S 6,60 %.

21. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-fluor-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer.: A módszer

Reakció termelése: 20,6 g (79 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 162-164 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{28}F_4N_6S$ (520,600) képlet alapján

számított: C 57,68 %, H 5,42 %, N 16,14 %, S 6,16 %;

mért: C 57,08 %, H 5,34 %, N 16,36 %, S 6,11 %.

22. példa

2-{2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 21,8 g (94 %).

Olvadáspont: 152-154 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{32}N_6OS$ (464,637) képlet alapján

számított: C 64,63 %, H 6,94 %, N 18,09 %, S 6,90 %;

mért: C 63,11 %, H 6,86 %, N 17,77 %, S 6,76 %.

23. példa

2-{2-[4-(4-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 16,3 g (68 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 183-185 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}N_6OS$ (478,664) képlet alapján

számított: C 65,24 %, H 7,16 %, N 17,56 %, S 6,70 %;

mért: C 64,52 %, H 6,95 %, N 17,70 %, S 6,49 %.

24. példa

2-{2-[4-(2-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 18,4 g (77 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 166-168 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}N_6OS$ (478,664) képlet alapján

számított: C 65,24 %, H 7,16 %, N 17,56 %, S 6,70 %;

mért: C 64,63 %, H 7,30 %, N 17,47 %, S 6,90 %.

25. példa

2-{2-[4-(2-fluor-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 20,5 g (85 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 162-164 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}FN_6OS$ (482,628) képlet alapján

számított: C 62,22 %, H 6,47 %, N 17,41 %, S 6,64 %;

mért: C 62,17 %, H 6,68 %, N 17,42 %, S 6,64 %.

26. példa

2-{2-[4-(3-ciano-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 21,3 g (87 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform/metil-alkohol = 9:1.

Olvadáspont: 142-144 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{31}N_7OS$ (489,647) képlet alapján

számított: C 63,78 %, H 6,38 %, N 20,02 %, S 6,55 %;

mért: C 63,32 %, H 6,31 %, N 20,34 %, S 6,43 %.

27. példa

2-{2-[4-(2-ciano-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 21,3 g (87 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 150-153 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{31}N_7OS$ (489,647) képlet alapján

számított: C 64,36 %, H 6,43 %, N 20,08 %, S 6,57 %;

mért: C 63,78 %, H 6,38 %, N 20,02 %, S 6,55 %.

28. példa

2-{2-[4-(3-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 18,8 g (76 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 150-152 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}N_6O_2S$ (494,664) képlet alapján

számított: C 63,13 %, H 6,93 %, N 16,99 %, S 6,48 %;

mért: C 62,86 %, H 6,98 %, N 17,15 %, S 6,68 %.

29. példa

2-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 17,8 g (72 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 156-158 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}N_6O_2S$ (494,664) képlet alapján

számított: C 63,13 %, H 6,93 %, N 16,99 %, S 6,48 %;

mért: C 63,50 %, H 7,23 %, N 16,31 %, S 6,66 %.

30. példa

2-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 20,0 g (81 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform/metil-alkohol = 9:1.

Olvadáspont: 149-152 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}N_6O_2S$ (494,664) képlet alapján

számított: C 63,13 %, H 6,93 %, N 16,99 %, S 6,48 %;

mért: C 60,83 %, H 6,74 %, N 16,55 %, S 6,16 %.

31. példa

2-{2-[4-(3-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 22 g (89 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens:kloroform/metil-alkohol = 9:1.

Olvadáspont: 118-120 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}N_6O_2S$ (494,664) képlet alapján

számított: C 63,13 %, H 6,93 %, N 16,99 %, S 6,48 %;

mért: C 61,89 %, H 6,84 %, N 17,17 %, S 6,26 %.

32. példa

2-{2-[4-(4-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 11,5 g (46 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 185-187 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}ClN_6OS$ (499,082) képlet alapján

számított: C 60,17 %, H 6,26 %, Cl 7,10 %, N 16,84 %, S 6,42 %;

mért: C 58,32 %, H 6,19 %, Cl 6,95 %, N 17,10 %, S 6,42 %.

33. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 25,2 g (99 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás aceton/víz elegyből.

Olvadáspont: 191-193 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}N_7O_3S$ (509,635) képlet alapján

számított: C 58,92 %, H 6,13 %, N 19,24 %, S 6,29 %;

mért: C 58,20 %, H 6,08 %, N 18,65 %, S 6,14 %.

34. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 12,2 g (48 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: acetonitril/metil-alkohol = 8:2.

Olvadáspont: 99-104 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}N_7O_3S$ (509,635) képlet alapján

számított: C 58,91 %, H 6,13 %, N 19,24 %, S 6,29 %;

mért: C 57,51 %, H 6,25 %, N 19,49 %, S 6,22 %.

35. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 17,8 g (67 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 164-165 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{31}F_3N_6OS$ (532,636) képlet alapján

számított: C 58,63 %, H 5,87 %, N 15,78 %, S 6,02 %;

mért: C 58,16 %, H 5,76 %, N 15,28 %, S 5,93 %.

36. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 14,7 g (55 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 140-144 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{31}F_3N_6OS$ (532,636) képlet alapján

számított: C 58,63 %, H 5,87 %, N 15,78 %, S 6,02 %;

mért: C 56,51 %, H 5,88 %, N 15,47 %, S 5,81 %.

37. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 13,4 g (44 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 178-180 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{27}F_3N_8O_5S$ (608,604) képlet alapján

számított: C 49,34 %, H 4,47 %, N 18,41 %, S 5,27 %;

mért: C 48,69 %, H 4,29 %, N 18,35 %, S 5,48 %.

38. példa

2-{2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-klór-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 14,1 g (60 %).

Olvadáspont: 182-184 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{29}ClN_6S$ (469,056) képlet alapján

számított: C 61,46 %, H 6,23 %, Cl 7,56 %, N 17,92 %, S 6,84 %;

mért: C 59,31 %, H 6,25 %, Cl 7,40 %, N 17,58 %, S 6,63 %.

39. példa

2-{2-[4-(2-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 22,5 g (93 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 146-148 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}ClN_6S$ (483,083) képlet alapján

számított: C 62,16 %, H 6,46 %, Cl 7,34 %, N 17,40 %, S 6,64 %;

mért: C 62,06 %, H 6,47 %, Cl 7,35 %, N 17,30 %, S 6,75 %.

40. példa

2-{2-[4-(4-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 19,3 g (80 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform/metil-alkohol = 95:5
vagy átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 166-168 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}ClN_6S$ (483,083) képlet alapján

számított: C 62,16 %, H 6,46 %, Cl 7,34 %, N 17,40 %, S 6,64 %;

mért: C 62,55 %, H 6,56 %, Cl 7,67 %, N 16,86 %, S 6,46 %.

41. példa

2-[2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio]-4-(2-klór-fenil)-5-ciano-6-amino-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: dimetil-formamid.

Reakcióidő: 30 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 5,9 g (25 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkoholból.

Olvadáspont: 177-178 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{25}ClN_6S$ (465,017) képlet alapján

számított: C 61,99 %, H 5,42 %, Cl 7,62 %, N 18,07 %, S 6,89 %;

mért: C 61,45 %, H 5,50 %, Cl 7,54 %, N 17,90 %, S 6,69 %.

42. példa

2-{2-[4-(2-ciano-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 22,2 g (90 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 170-173 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{28}ClN_7S$ (494,066) képlet alapján

számított: C 60,78 %, H 5,71 %, Cl 7,18 %, N 19,84 %, S 6,49 %;

mért: C 61,11 %, H 5,86 %, Cl 7,04 %, N 19,09 %, S 6,56 %.

43. példa

2-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 22,2 g (89 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 181-184 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}ClN_6OS$ (499,082) képlet alapján

számított: C 60,17 %, H 6,26 %, Cl 7,10 %, N 16,84 %, S 6,42 %;

mért: C 58,89 %, H 6,07 %, Cl 6,80 %, N 16,15 %, S 6,49 %.

44. példa

2-{2-[4-(3-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 22,2 (89 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 151-153 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}ClN_6OS$ (499,082) képlet alapján

számított: C 60,17 %, H 6,26 %, Cl 7,10 %, N 16,84 %, S 6,42 %;

mért: C 60,57 %, H 6,16 %, Cl 7,02 %, N 16,64 %, S 6,46 %.

45. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 10,8 g (43 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 178-183 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}Cl_2N_6S$ (503,501) képlet alapján

számított: C 57,25 %, H 5,61 %, Cl 14,08 %, N 16,69 %, S 6,37 %;

mért: C 57,45 %, H 5,36 %, Cl 13,59 %, N 16,80 %, S 6,14 %.

46. példa

2-{2-[4-(4-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 10,82 g (43 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 173-175 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}Cl_2N_6S$ (503,501) képlet alapján

számított: C 57,25 %, H 5,61 %, Cl 14,08 %, N 16,69 %, S 6,37 %;

mért: C 56,48 %, H 5,53 %, Cl 13,59 %, N 16,38 %, S 6,11 %.

47. példa

2-{2-{4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil}-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 24 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 15,1 g (60 %).

Olvadáspont: 190-191 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}Cl_2N_6S$ (503,501) képlet alapján

számított: C 57,25 %, H 5,61 %, Cl 14,08 %, N 16,69 %, S 6,37 %;

mért: C 56,42 %, H 5,67 %, Cl 14,14 %, N 16,25 %, S 6,27 %.

48. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 25,4 g (99 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás aceton/víz elegyből.

Olvadáspont: 133-135 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}ClN_7O_2S$ (514,053) képlet alapján

számított: C 56,08 %, H 5,49 %, Cl 6,90 %, N 19,07 %, S 6,24 %;

mért: C 56,55 %, H 5,58 %, Cl 6,76 %, N 18,77 %, S 6,15 %.

49. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 12,1 g (47 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 201-203 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}ClN_7O_2S$ (514,053) képlet alapján

számított: C 56,08 %, H 5,49 %, Cl 6,90 %, N 19,07 %, S 6,24 %;

mért: C 56,05 %, H 5,57 %, Cl 6,69 %, N 18,96 %, S 6,17 %.

50. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-
-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 15,3 g (57 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 121-123 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{28}ClF_3N_6S$ (537,054) képlet alapján

számított: C 55,81 %, H 5,43 %, Cl 6,59 %, N 15,62 %, S 5,96 %;

mért: C 53,98 %, H 5,65 %, Cl 6,47 %, N 15,31 %, S 5,79 %.

51. példa

2-{2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-izopropil-benzil)-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 7 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 14,5 g (61 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 154-155 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{36}N_6S$ (476,692) képlet alapján

számított: C 68,03 %, H 7,61 %, N 17,63 %, S 6,73 %;

mért: C 66,63 %, H 7,57 %, N 17,14 %, S 6,96 %.

52. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-izopropil-
-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 20,8 g (80 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform/aceton = 2:8.

Olvadáspont: 175-176 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{35}N_7O_2S$ (521,690) képlet alapján

számított: C 62,16 %, H 6,76 %, N 18,79 %, S 6,15 %;

mért: C 62,38 %, H 6,87 %, N 18,40 %, S 6,06 %.

53. példa

2-{2-[4-(2-fluor-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 15,12 g (61 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 182-184 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}FN_7S$ (495,670) képlet alapján

számított: C 63,00 %, H 6,91 %, N 19,78 %, S 6,47 %;

mért: C 62,86 %, H 7,23 %, N 19,73 %, S 6,52 %.

54. példa

2-{2-[4-(2-ciano-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 23,1 g (92 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 170-173 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{34}N_8S$ (502,690) képlet alapján

számított: C 64,51 %, H 6,82 %, N 22,29 %, S 6,38 %;

mért: C 64,25 %, H 6,95 %, N 21,78 %, S 6,12 %.

55. példa

2-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 21,8 g (86 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 192-195 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{37}N_7OS$ (507,706) képlet alapján

számított: C 63,88 %, H 7,35 %, N 19,31 %, S 6,31 %;

mért: C 63,93 %, H 7,13 %, N 19,12 %, S 6,51 %.

56. példa

2-{2-[4-(3-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 16,60 g (65 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 179-182 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}ClN_7S$ (512,125) képlet alapján

számított: C 60,98 %, H 6,69 %, Cl 6,92 %, N 19,15 %, S 6,26 %;

mért: C 60,81 %, H 6,56 %, Cl 6,85 %, N 19,00 %, S 6,38 %.

57. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 11 g (42 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás dimetil-formamid/víz elegyből.

Olvadáspont: 219-220 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}N_8O_2S$ (522,677) képlet alapján

számított: C 59,75 %, H 6,56 %, N 21,44 %, S 6,13 %;

mért: C 58,03 %, H 6,32 %, N 21,08 %, S 5,94 %.

58. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 11,50 g (42 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 185-189 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{34}F_3N_7S$ (545,678) képlet alapján

számított: C 59,32 %, H 6,45 %, N 17,94 %, S 5,86 %;

mért: C 58,44 %, H 6,35 %, N 18,01 %, S 5,79 %.

59. példa

2-{2-[4-(4-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-6-fluor-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 11,7 g (45 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 202-206 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{27}Cl_2FN_6S$ (521,491) képlet alapján

számított: C 55,28 %, H 5,22 %, Cl 13,60 %, N 16,12 %, S 6,15 %;

mért: C 54,78 %, H 5,20 %, Cl 13,40 %, N 16,22 %, S 6,30 %.

60. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(2-klór-6-fluor-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 17,8 g (48 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás acetontól.

Olvadáspont: 202-204 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{27}ClFN_7O_2S$ (532,044) képlet alapján

számított: C 54,18 %, H 5,12 %, Cl 6,66 %, N 18,43 %, S 6,03 %;

mért: C 53,97 %, H 5,04 %, Cl 6,61 %, N 17,73 %, S 6,05 %.

61. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-
-5-(2-klór-6-fluor-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 15,8 g (50 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 185-192 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{23}ClF_4N_8O_4S$ (631,013) képlet alapján

számított: C 45,68 %, H 3,67 %, Cl 5,62 %, N 17,76 %, S 5,08 %;

mért: C 45,56 %, H 3,62 %, Cl 5,49 %, N 17,14 %, S 5,25 %.

62. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-trifluor-
-metil-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 12,6 g (46 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás dimetil-formamid/víz elegyből.

Olvadáspont: 164-166 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{28}F_3N_7O_2S$ (547,607) képlet alapján

számított: C 54,83 %, H 5,15 %, N 17,90 %, S 5,86 %;

mért: C 54,00 %, H 5,18 %, N 17,50 %, S 6,06 %.

63. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-trifluor-metil-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 14 g (49 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform/metil-alkohol = 9:1.

Olvadáspont: 127-129 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{28}F_6N_6S$ (570,608) képlet alapján

számított: C 54,73 %, H 4,95 %, N 14,73 %, S 5,62 %;

mért: C 54,79 %, H 4,80 %, N 14,46 %, S 5,74 %.

64. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-bróm-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 12,9 g (46 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás aceton/víz elegyből.

Olvadáspont: 169-173 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}BrN_7O_2S$ (558,509) képlet alapján

számított: C 51,61 %, H 5,05 %, Br 14,31 %, N 17,56 %, S 5,74 %;

mért: C 51,45 %, H 5,04 %, Br 13,94 %, N 17,44 %, S 5,50 %.

65. példa

2-{2-[4-(3-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 17,2 g (62 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 137-138 °C.

Elemanalízis: $C_{28}H_{38}N_6O_4S$ (554,717) képlet alapján

számított: C 60,63 %, H 6,91 %, N 15,15 %, S 5,78 %;

mért: C 58,32 %, H 7,05 %, N 14,95 %, S 5,62 %.

66. példa

2-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 23,6 g (85 %).

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform/metil-alkohol = 9:1.

Olvadáspont: 152-154 °C.

Elemanalízis: $C_{28}H_{38}N_6O_4S$ (554,717) képlet alapján

számított: C 60,63 %, H 6,90 %, N 15,15 %, S 5,78 %;

mért: C 61,99 %, H 6,89 %, N 14,45 %, S 5,52 %.

67. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 22,4 g (80 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 170-172 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{35}ClN_6O_3S$ (559,135) képlet alapján

számított: C 58,00 %, H 6,31 %, Cl 6,34 %, N 15,03 %, S 5,73 %;

mért: C 57,30 %, H 6,30 %, Cl 6,27 %, N 14,80 %, S 5,74 %.

68. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 11,7 g (41 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 130-132 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{35}N_7O_5S$ (569,688) képlet alapján

számított: C 56,93 %, H 6,19 %, N 17,21 %, S 5,63 %;

mért: C 56,67 %, H 6,22 %, N 17,38 %, S 5,54 %.

69. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 13 g (44 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 159-162 °C.

Elemanalízis: $C_{28}H_{35}F_3N_6O_3S$ (592,689) képlet alapján

számított: C 56,74 %, H 5,95 %, N 14,18 %, S 5,41 %;

mért: C 56,90 %, H 6,04 %, N 14,06 %, S 5,62 %.

70. példa

2-{2-[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-[(4-benzil-oxi-3-metoxi)-benzil]-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 14,5 g (47 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 171-173 °C.

Elemanalízis: $C_{32}H_{37}N_7O_4S$ (615,760) képlet alapján

számított: C 62,42 %, H 6,06 %, N 15,92 %, S 5,21 %;

mért: C 61,23 %, H 5,83 %, N 15,85 %, S 5,22 %.

71. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 2,5 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 23,1 g (82 %).

Olvadáspont: 181-182 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{28}F_3N_7O_3S$ (563,607) képlet alapján

számított: C 53,28 %, H 5,01 %, N 17,40 %, S 5,69 %;

mért: C 52,65 %, H 4,89 %, N 17,05 %, S 5,91 %.

72. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 4 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 16,0 g (64 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 173 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{31}ClN_6OS$ (499,075) képlet alapján

számított: C 60,17 %, H 6,26 %, Cl 7,10 %, N 16,84 %, S 6,42 %;

mért: C 59,95 %, H 6,22 %, Cl 6,99 %, N 16,55 %, S 6,50 %.

73. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-[(4-benzil-oxi-3-metoxi)-benzil])-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 82 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 25,7 g (85 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás benzolból.

Olvadáspont: 158-160 °C.

Elemanalízis: $C_{32}H_{37}ClN_6O_2S$ (605,201) képlet alapján

számított: C 63,51 %, H 6,16 %, Cl 5,86 %, N 13,89 %, S 5,30 %;

mért: C 63,16 %, H 6,12 %, Cl 5,84 %, N 13,84 %, S 5,33 %.

74. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-izopropil-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 16,1 g (63 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkoholból.

Olvadáspont: 138-140 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{35}ClN_6S$ (511,130) képlet alapján

számított: C 63,45 %, H 6,90 %, Cl 6,94 %, N 16,44 %, S 6,27 %;

mért: C 63,32 %, H 7,00 %, Cl 6,76 %, N 16,34 %, S 6,30 %.

75. példa

2-{2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio}-4,6-diamino-5-[(4-benzil-oxi-3-metoxi)-benzil]-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 7,5 óra.

Feldolgozási módszer: C módszer.

Reakció termelése: 26,6 g (93 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás metil-alkoholból.

Olvadáspont: 166-167 °C.

Elemanalízis: $C_{32}H_{38}N_6O_2S$ (570,759) képlet alapján

számított: C 67,34 %, H 6,71 %, N 14,72 %, S 5,62 %;

mért: C 66,52 %, H 6,68 %, N 14,36 %, S 5,55 %.

76. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-metil-5-(2-hidroxi-etil)-uracil

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 1,5 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 13,8 g (52 %)

Tisztítás módja: etilacetátban kevertetve.

Olvadáspont: 196-197 °C.

Elemanalízis: $C_{20}H_{23}F_3N_6O_6S$ (532,502) képlet alapján

számított: C 45,11 %, H 4,35 %, N 15,78 %, S 6,02 %;

mért: C 46,30 %, H 4,35 %, N 15,55 %, S 6,29 %.

77. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-metil-5-(2-hidroxi-etil)-uracil

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 17,6 g (72 %)

Tisztítás módja: hexánban kevertetve.

Olvadáspont: 133-135 °C.

Elemanalízis: $C_{20}H_{24}F_3N_5O_4S$ (487,506) képlet alapján

számított: C 49,28 %, H 4,96 %, N 14,37 %, S 6,58 %;

mért: C 48,05 %, H 4,75 %, N 14,38 %, S 6,56 %.

78. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-metil-uracil

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 11 g (45 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkoholból.

Olvadáspont: 226-228 °C.

Elemanalízis: $C_{18}H_{19}F_3N_6O_5S$ (488,45) képlet alapján

számított: C 44,26 %, H 3,92 %, F 11,67 %, N 17,21 %, S 6,56 %;

mért: C 44,04 %, H 4,07 %, F 12,07 %, N 16,76 %, S 6,56 %.

79. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-amino-uracil

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 17,6 g (72 %)

Tisztítás módja: Flash kromatográfia, eluens: kloroform/metil-alkohol = 9:1, majd átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 257-259 °C.

Elemanalízis: $C_{17}H_{18}F_3N_7OS$ (489,44) képlet alapján

számított: C 41,72 %, H 3,71 %, F 11,65 %, N 20,03 %, S 6,55 %;

mért: C 42,10 %, H 3,64 %, F 11,66 %, N 20,23 %, S 6,66 %.

80. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(4-metoxi-fenil)-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 20,6 g (73,4 %)

Olvadáspont: 225-226 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{26}F_3N_7O_3S$ (561,591) képlet alapján

számított: C 53,47 %, H 4,67 %, N 17,46 %, S 5,71 %;

mért: C 53,54 %, H 4,69 %, N 17,18 %, S 5,89 %.

81. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(2-metoxi-fenil)-
-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 24,8 g (88 %)

Olvadáspont: 213-215 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{26}F_3N_7O_3S$ (561,591) képlet alapján

számított: C 53,47 %, H 4,67 %, N 17,46 %, S 5,71 %;

mért: C 53,67 %, H 4,74 %, N 17,27 %, S 5,95 %.

82. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(4-klór-fenil)-5-
-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 24,9 g (87,9 %)

Olvadáspont: 217-219 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{23}ClF_3N_7O_2S$ (566,007) képlet alapján

számított: C 50,93 %, H 4,10 %, Cl 6,26 %, N 17,32 %, S 5,66 %;

mért: C 50,09 %, H 4,02 %, Cl 6,32 %, N 16,51 %, S 5,65 %.

83. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(2-klór-fenil)-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 45 perc.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 25,7 g (90,8 %)

Olvadáspont: 235-236 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{23}ClF_3N_7O_2S$ (566,007) képlet alapján

számított: C 50,93 %, H 4,10 %, Cl 6,26 %, N 17,32 %, S 5,66 %;

mért: C 50,55 %, H 4,11 %, Cl 6,19 %, N 17,20 %, S 5,72 %.

84. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(4-dimetil-amino-fenil)-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 1,5 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 25,8 g (89,8 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás acetón/víz elegyből.

Olvadáspont: 221-223 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{29}F_3N_8O_2S$ (574,634) képlet alapján

számított: C 54,35 %, H 5,09 %, N 19,50 %, S 5,58 %;

mért: C 54,48 %, H 5,11 %, N 19,32 %, S 5,72 %.

85. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-fenil-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 0,5 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 24 g (90,3 %)

Olvadáspont: 240-242 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{24}F_3N_7O_2S$ (531,565) képlet alapján

számított: C 54,23 %, H 4,55 %, N 18,44 %, S 6,03 %;

mért: C 53,53 %, H 4,49 %, N 18,08 %, S 6,21 %.

86. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(4-metoxi-fenil-5-ciano-6-amino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 20 perc.

Feldolgozási módszer: C módszer.

Reakció termelése: 15,7 g (51,7 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/aceton elegyből.

Olvadáspont: 245-247 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{23}F_3N_8O_5S$ (604,573) képlet alapján

számított: C 49,67 %, H 3,83 %, N 18,53 %, S 5,30 %;

mért: C 49,16 %, H 4,05 %, N 18,30 %, S 5,38 %.

87. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(4-bróm-fenil-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 26,4 g (86,4 %)

Olvadáspont: 220-222 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{23}BrF_3N_7O_2S$ (610,467) képlet alapján

számított: C 47,22 %, H 3,80 %, Br 13,09 %, N 16,06 %, S 5,25 %;

mért: C 46,50 %, H 3,73 %, Br 13,26 %, N 15,99 %, S 5,20 %.

88. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-[(4-benzil-oxi-3-metoxi)-fenil]-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 27,7 g (83,0 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-acetátból.

Olvadáspont: 162-164 °C.

Elemanalízis: $C_{32}H_{32}F_3N_7O_4S$ (667,717) képlet alapján

számított: C 57,56 %, H 4,83 %, N 14,68 %, S 4,80 %;

mért: C 57,10 %, H 4,76 %, N 14,46 %, S 4,99 %.

89. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 26,2 g (84,4 %)

Olvadáspont: 204-206 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{30}F_3N_7O_5S$ (621,644) képlet alapján

számított: C 52,17 %, H 4,86 %, N 15,77 %, S 5,16 %;

mért: C 52,16 %, H 4,72 %, N 15,98 %, S 5,32 %.

90. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(2-metoxi-fenil)-5-ciano-6-amino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 10,7 g (35,4 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol/víz elegyből.

Olvadáspont: 194-196 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{23}F_3N_8O_5S$ (604,573) képlet alapján

számított: C 49,67 %, H 3,83 %, N 18,53 %, S 5,30 %;

mért: C 48,27 %, H 3,85 %, N 18,29 %, S 5,26 %.

91. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-metil-5-etoxi-
-karbonil-6-fenil-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 1,5 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 12,2 g (42,1 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás metil-alkohol/hexán elegyből.

Olvadáspont: 110-112 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{30}F_3N_5O_4S$ (577,632) képlet alapján

számított: C 56,14 %, H 5,23 %, N 12,12 %, S 5,55 %;

mért: C 54,41 %, H 4,91 %, N 12,24 %, S 5,63 %.

92. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(4-klór-
-fenil)-5-ciano-amino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 15,2 g (50,9 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-acetátból.

Olvadáspont: 247-249 °C.

Elemanalízis: $C_{23}H_{20}ClF_3N_8O_4S$ (596,977) képlet alapján

számított: C 46,28 %, H 3,38 %, Cl 5,94 %, N 18,77 %, S 5,37 %;

mért: C 46,94 %, H 3,27 %, Cl 5,84 %, N 18,37 %, S 5,23 %.

93. példa

2-[2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio]-4-(4-metoxi-fenil)-5-ciano-6-amino-
-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 13,1 g (56,6 %)

Olvadáspont: 156-158 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{30}N_6OS$ (462,617) képlet alapján

számított: C 64,91 %, H 6,54 %, N 18,17 %, S 6,93 %;

mért: C 64,87 %, H 6,59 %, N 17,86 %, S 6,98 %.

94. példa

2-{2-[4-(2,6-dinitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-[(4-benzil-
-oxi-3-metoxi)-fenil]-5-ciano-6-amino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: etil-alkohol.

Reakcióidő: 1 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 25,0 g (70,2 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-acetátból.

Olvadáspont: 201-203 °C.

Elemanalízis: $C_{32}H_{29}F_3N_8O_6S$ (710,698) képlet alapján

számított: C 54,08 %, H 4,11 %, N 15,77 %, S 4,51 %;

mért: C 53,49 %, H 3,99 %, N 15,70 %, S 4,38 %.

95. példa

2-[2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio]-4-(2-klór-fenil)-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 14 óra.

Feldolgozási módszer: C módszer.

Reakció termelése: 15,9 g (67,9 %)

Olvadáspont: 183-184 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{27}ClN_6S$ (467,033) képlet alapján

számított: C 61,72 %, H 5,83 %, Cl 7,59 %, N 17,99 %, S 6,86 %;

mért: C 62,20 %, H 5,76 %, Cl 7,85 %, N 18,13 %, S 7,04 %.

96. példa

2-[2-(4-benzil-1-piperazinil)-etil-tio]-4-fenil-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 2,5 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 11,9 g (55,1 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkoholból.

Olvadáspont: 175-176 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{28}N_6S$ (432,591) képlet alapján

számított: C 66,64 %, H 6,52 %, N 19,43 %, S 7,41 %;

mért: C 66,54 %, H 6,50 %, N 19,28 %, S 7,29 %.

97. példa

2-{2-[4-(2-nitro-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-fenil-5-ciano-6-amino-3,4-dihidro-pirimidin

Alkalmazott oldószer: dimetil-formamid

Reakcióidő: 3 óra.

Feldolgozási módszer: C módszer.

Reakció termelése: 13,8 g (57,6 %)

Olvadáspont: 198-199 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{27}N_7O_2S$ (477,589) képlet alapján

számított: C 60,36 %, H 5,70 %, N 20,53 %, S 6,71 %;

mért: C 59,61 %, H 5,53 %, N 20,52 %, S 6,63 %.

98. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-fenil-5-ciano-6-amino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: dimetil-formamid

Reakcióidő: 10 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 20,3 g (76,8 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkoholból, majd benzolból.

Olvadáspont: 189-190 °C.

Elemanalízis: $C_{24}H_{22}F_3N_7O_2S$ (529,549) képlet alapján

számított: C 54,44 %, H 4,19 %, N 18,52 %, S 6,05 %;

mért: C 55,59 %, H 4,33 %, N 18,02 %, S 5,92 %.

99. példa

2-{2-[4-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(2-metoxi-fenil)-
-5-ciano-6-amino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: dimetil-formamid

Reakcióidő: 35 óra.

Feldolgozási módszer: B módszer.

Reakció termelése: 20,6 g (73,6 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás benzolból, szuszpendálás benzinnel.

Olvadáspont: 145-147 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{24}F_3N_7O_3S$ (559,575) képlet alapján

számított: C 53,66 %, H 4,32 %, N 17,52 %, S 5,73 %;

mért: C 54,04 %, H 4,36 %, N 17,13 %, S 5,94 %.

100. példa

2-{2-[4-(3-trifluor-metil-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4-(2-klór-fenil)-5-ciano-
-6-amino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: dimetil-formamid.

Reakcióidő: 5 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 16,7 g (63,5 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkoholból.

Olvadáspont: 166-167 °C.

Elemanalízis: $C_{25}H_{24}ClF_3N_6S$ (533,02) képlet alapján

számított: C 56,34 %, H 4,54 %, Cl 6,65 %, N 15,77 %, S 6,01 %;

mért: C 55,78 %, H 4,42 %, Cl 6,68 %, N 15,81 %, S 6,20 %.

101. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 40 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 5,85 g (22,9 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás víz-aceton.

Olvadáspont: 156,4-156,6 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}ClN_7S$ (512,13) képlet alapján

számított: C 60,98 %, H 6,69 %, Cl 6,92 %, N 19,15 %, S 6,26 %;

mért: C 60,80 %, H 6,67 %, Cl 6,83 %, N 18,85 %, S 6,11 %.

102. példa

2-{2-[4-(2-klór-benzil)-1-piperazinil]-etil-tio}-4,6-diamino-5-(4-dimetil-amino-benzil)-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 40 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 5,30 g (26,5 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás víz-aceton.

Olvadáspont: 90-93 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{34}ClN_7S$ (512,13) képlet alapján

számított: C 62,97 %, H 8,05 %, N 20,98 %, S 8,00 %;

mért: C 62,36 %, H 7,92 %, N 20,34 %, S 7,86 %.

103. példa

2-[11-(4-benzil-1-piperazinil)-undecil-tio]-4,6-diamino-pirimidin*MeOH

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 12 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 18,50 g (78,0 %)

Tisztítás módja: átkristályosítás etil-alkohol-víz.

Olvadáspont: 109-111 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{46}N_6OS$ (502,77) képlet alapján

számított: C 64,50 %, H 9,22 %, N 16,72 %, S 6,38 %;

mért: C 62,57 %, H 8,90 %, N 16,43 %, S 6,36 %.

104. példa

2-{11-[4-(4-nitro-benzil)-1-homopiperazinil]-1-undecil-tio}-4,6-diamino-pirimidin

Alkalmazott oldószer: metil-alkohol.

Reakcióidő: 12 óra.

Feldolgozási módszer: A módszer.

Reakció termelése: 18,2 g (68 %).

Tisztítás módja: átkristályosítás kloroform/metil-alkohol elegyből.

Olvadáspont: 185-187 °C.

Elemanalízis: $C_{27}H_{43}N_7O_2S$ (529,753) képlet alapján

számított: C 61,22 %, H 8,18 %, N 8,51 %, S 6,05 %;

mért: C 61,05 %, H 8,10 %, N 8,60 %, S 6,09 %.

Szabadalmi igénypontok:

1. Az (I) általános képletű piperazinil-alkiltio-pirimidin-származék vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója, ahol

R¹ és R³ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozó fenilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy benzil-oxi-csoport lehetnek,

R² jelentése hidrogénatom, cianocsoport, furil-metil-csoport, (5-7 szénatomos cikloalkil)-metil-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport, benzil-oxi-csoport vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport lehetnek,

R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy

R³ és R⁴ jelentése együttesen oxigénatom,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy

R⁴ és R⁵ együttesen vegyértékkötést képez,

R⁶ jelentése halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport,

m értéke 0 vagy 1,

- n értéke 2 vagy 3,
 p értéke 2-11 közötti egész szám és
 k értéke 0, 1, 2 vagy 3.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

az (I) általános képletben

R¹ és R³ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, metilcsoport,

aminocsoport, acetil-amino-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenset hordozó fenilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül klóratom, metoxicssoport, dimetil-amino-csoport vagy benzil-oxi-csoport lehetnek,

R² jelentése hidrogénatom, cianocsoport, furil-metil-csoport, ciklohexil-metil-csoport, etoxi-karbonil-csoport, hidroxil-etil-csoport vagy adott esetben 1-3 szubsztituenset hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport, klóratom, fluoratom, metoxicssoport, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport, benzil-oxi-csoport vagy dimetil-amino-csoport lehetnek,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy

R³ és R⁴ jelentése együttesen oxigénatom,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy

R⁴ és R⁵ együttesen vegyértékkötést képez,

R⁶ jelentése klóratom, fluoratom, cianocsoport, nitrocsoport, metilcsoport, metoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport,

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 2 vagy 3,

p értéke 2 vagy 11 és
k értéke 0, 1, 2 vagy 3.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

az (I) általános képletben

R¹ és R³ jelentése aminocsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy adott esetben 1-3 szubsztituenst
 hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól
 függetlenül fluoratom, klóratom, metoxicssoport vagy dimetil-
 -amino-csoport lehetnek,

R⁴ és R⁵ együttesen vegyértékkötést képez,

R⁶ jelentése fluoratom, klóratom, nitrocsoport, cianocsoport,
 metilcsoport, metoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport,

k értéke 1,

m értéke 1,

n értéke 2 és

p értéke 2.

4. Eljárás az (I) általános képletű piperazinil-alkiltio-pirimidin-származék,
ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m, n, p és k jelentése az 1. igénypontban
megadott, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója előállítására,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

valamely (II) általános képletű 2-merkaptó-piridint, ahol R¹, R², R³, R⁴ és
R⁵ jelentése a fenti, vagy alkálifémsóját egy (III) általános képletű halogén-
-alkil-piperazin-származékkal, ahol R⁶, m, n, p és k jelentése a fenti, Hlg
jelentése klór- vagy brómatom, vagy savaddíciós sójával reagáltatunk, és a

kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk vagy savaddíciós sójából felszabadítjuk.

5. Gyógyászati készítmény,

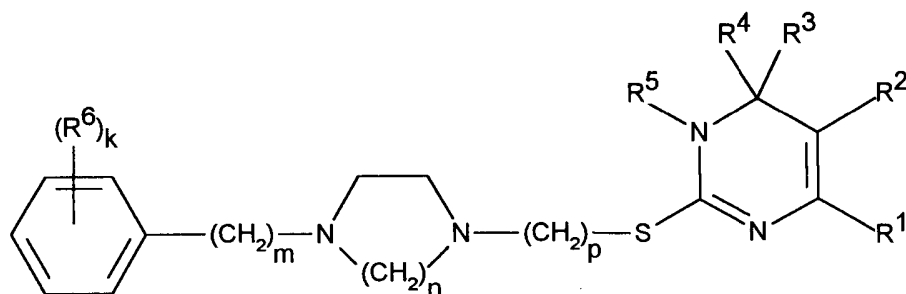
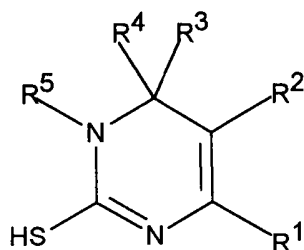
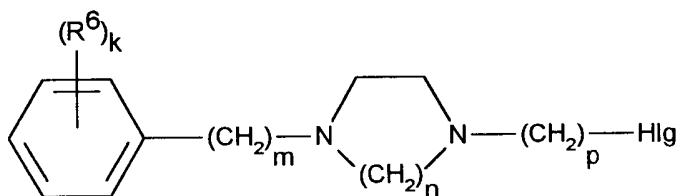
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

hatóanyagként az (I) általános képletű piperazinil-alkiltio-pirimidin-származékot, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m, n, p és k jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza egy vagy több szokásos vivőanyag mellett.

4

EGIS
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

4

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY****I****II****III**